Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

Klinische Beobachtungen bei der Behandlung maligner Erkrankungen mit Tris-äthylenimino-benzochinon (Trenimon^{R})

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

Hanns Riegg

aus Augsburg

1963

D 29

1964 # 174

Dekan: Prof. Dr. A. Windorfer

Referent: Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 30. 7. 1963

T 3 / 34

Betr.: Trenimon®
»Bayer« Leverkusen

DIE MEDIZINISCHE WELT

Ärztliche Wochenschrift begründet von Franz Volhard
Schriftleitung: Doz. Dr. E. Volhard · Doz. Dr. P. Matis · Dr. F. Knüchel
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart

Sonderdruck

21. November 1964 · Nr. 47

Klinische Beobachtungen bei der Behandlung maligner Erkrankungen mit Tris-äthyleniminobenzochinon (Trenimon®)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

S. Witte und H. Riegg

Für Literaturangaben:

Med. Welt 1964: 2545—2550

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536505_0083

Das von Gauss (18) 1958 synthetisierte 2,3,5-Tris-äthylenimino-benzochinon-(1,4) (Trenimon®) gehört zur Gruppe der alkylierenden Substanzen, deren zytotoxisches Wirkungsprinzip auf der Reaktion mit leicht alkylierbaren Gruppen wichtiger Zellbausteine basiert (38).

Biochemische Untersuchungen (16, 19, 26, 34, 38—41, 47) sprechen dafür, daß die Äthyleniminochinone neben einer Glykolysehemmung durch Beeinflussung der Diphosphopyridinnukleotid-Synthese auch direkt an den Nukleinsäuren des Zellkernes angreifen, worauf auch die frühzeitig morphologisch nachweisbaren Veränderungen am Nukleolus (5) hindeuten. Die hohe tumorhemmende Wirkung der Substanz wurde von Domagk und Mitarbeitern (10—12, 16) im Tierversuch nachgewiesen. Weitere, auch klinisch wichtige tierexperimentelle Arbeiten beschäftigen sich mit den Einwirkungen auf die Hämatopoese (4, 20) und dem Verhalten des Blutspiegels von Trenimon (5, 6).

Über die ersten klinischen Erfahrungen berichteten Wolf und Gerlich (21, 53, 54). Entsprechend den ausgedehnten Untersuchungen von Linke (32, 33) besonders an Hämoblastosen zeichnet sich Trenimon durch eine große therapeutische Breite bei gleichzeitig stärkster zytostatischer Wirkung aus. Er fand in 283 von 650 Fällen einen günstigen Effekt des Zytostatikums. Auch Meythaler und Mitarbeiter (35, 36) sahen unter 350 Patienten die besten Ergebnisse bei hämatologischen Systemerkrankungen, während von den soliden Tumo-

ren nur Einzelfälle objektiv gebessert wurden, am ehesten noch Mamma- und Ovarialkarzinome. Andere klinische Untersucher beschrieben ähnliche Erfahrungen (7, 8, 17, 20, 27, 30, 31, 44, 46). Die lokale Zufuhr des Zytostatikums erwies sich bei entsprechender Zugänglichkeit der Tumoren als besonders wirksam (28, 29, 42, 43). Die Bedeutung der zusätzlichen zytostatischen Medikation bei der chirurgischen Tumorbehandlung zur Metastasenprophylaxe konnte als erster Adelberger (1—3) beim Bronchialkrebs nachweisen. Das Problem der Zufuhr von hohen Einzeldosen Trenimon wurde von Henning und Witte (24, 25, 48, 49) untersucht.

An der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen wurden in den Jahren 1959 bis 1961 187 Patienten mit dem Zytostatikum Trenimon behandelt, von denen 152 mit ausreichender Behandlungsdauer ausgewertet werden konnten. 43 Patienten erhielten mehrere (2—5) Behandlungsserien (Tab. 1), zum Teil als ambulante Dauertherapie, so daß insgesamt 215 Behandlungsperioden vorlagen.

Tab. 1: Übersicht über die gesamten Behandlungsperioden

	Patienten	Behandlungsserien
1 Behandlungsserie	109	109
2 Behandlungsserien	29	58
3 Behandlungsserien	11	33
5 Behandlungsserien	3	15
Gesamtzahl	152	215

Über die Art der behandelten Krankheiten gibt Tabelle 2 Auskunft. Die Mehrzahl der Diagnosen war histologisch nach Probeexzision oder zytologisch gesichert, bzw. bestätigte sich autoptisch (Pathologisches Institut der Universität Erlangen, Direktor Prof. Dr. E. Müller). Die Auswahl der Patienten erfolgte nicht nach der Art der Erkrankung, sondern lediglich nach dem Stadium. Es handelte sich in der überwiegenden Zahl um fortgeschrittene Fälle, die

Tab. 2: Aufstellung der behandelten Fälle

Diagnosen	Zahl der Fälle	Diagnose gesichert			Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Beginn der Trenimon-Therapie (in Mon.)			
		histologisch	zytologisch	röntg. oder endoskop.	unter 6	6—12	12—24	über 24
chron. Lymphadenose	3	—	3	—	—	1	1	1
akute Myelose	15	—	15	—	13	1	1	—
chron. Myelose	3	—	3	—	1	—	1	1
Polyzythämie	1	—	1	—	1	—	—	—
maligne Retikulose	4	1	3	—	3	1	—	—
Myelom	3	—	3	—	2	—	—	1
Lymphogranulomatose	12	12	—	—	5	1	1	5
Lymphosarkom	3	3	—	—	—	1	1	1
Retothelsarkom	3	3	—	—	2	—	1	—
Sarkome	6	6	—	—	2	1	1	2
Melanoblastom	6	6	—	—	2	1	1	2
Hautkarzinom	8	8	—	—	3	2	2	1
Ösophaguskarzinom	5	1	2	2	3	2	—	—
Magenkarzinom	17	7	2	8	7	4	3	3
Dickdarmkarzinom	9	8	—	1	3	2	2	2
Bronchialkarzinom	16	6	6	4	11	2	3	—
Struma maligna	2	2	—	—	1	—	—	1
Hypernephrom	3	3	—	—	3	—	—	—
Mammakarzinom	10	9	1	—	1	1	—	8
Hämangioendotheliom	2	2	—	—	—	1	—	1
sonstige Neoplasien	21	7	3	11	15	4	2	—
insgesamt	152	84	42	26	78	25	20	29

wegen der Ausdehnung der Prozesse für Operation oder alleinige Strahlenbehandlung nicht mehr geeignet waren, oder bei denen die bisher angewandte Therapie, zum Teil auch mit anderen Zytostatika, wirkungslos geworden war. Fälle von hämatologischen Systemkrankheiten finden sich in dem Beobachtungsmaterial relativ wenig, weil bei ihnen häufig andere zytostatische Substanzen angewendet wurden. Bei 80 von 105 Patienten mit soliden Tumoren bestanden vor Beginn der Therapie nachweisbar Metastasen.

Anwendung: Die Trenimon-Behandlung erfolgte intravenös, oral und lokal (intrapleural, intraperitoneal, rektal, intratumoral, als Aerosol). Intravenös wurde Trenimon in 93 Serien verabreicht, meist zur Einleitung der Behandlung. In 9 Fällen ließ sich Trenimon gleichzeitig lokal applizieren. Intravenöse und orale Therapie wurden in 29 Behandlungsserien kombiniert, wobei in der Mehrzahl nach 5 mg intravenös die orale Medikation begann. Rein orale Therapie (71 Serien) kam vorwiegend für die Langzeit-Therapie zur Anwendung, ferner zur Einleitung der zytostatischen Behandlung hauptsächlich bei Tumoren des Magen-Darmtraktes oder bei Schwierigkeiten der intravenösen Injektion, in solchen Fällen auch kombiniert mit lokaler Anwendung (6 Fälle). Allein lokal wurde Trenimon nur in besonderen Fällen gegeben, bei denen eine allgemeine zytostatische Therapie nicht erforderlich schien (4 Fälle).

Dosierung: Die Einzeldosis (Tab. 3) war je nach Applikationsweise verschieden. Bei intravenöser Therapie wurden in 23 Behandlungsserien Einzeldosen von 0,2—0,3 mg gewählt, in 52 Serien 0,4—0,5 mg, in 7 Serien 1,0 mg. Höhere intravenöse Einzeldosen als 1,0 mg erhielten Patienten mit Leukosen im Zusammenhang mit Knochenmark-

transfusionen in 11 Behandlungsserien (24, 49). Bei Kombination mit anderen Applikationsarten betrugen die intravenösen Einzeldosen im Durchschnitt vorwiegend 0,4—0,5 mg. Oral wurde höher dosiert, und zwar mit durchschnittlich 0,5 mg in 28 Behandlungsserien, mit 0,6—1,0 mg in 43 Behandlungsserien als Einzeldosis. Die lokalen Einzeldosen entsprachen etwa den oralen; bei Kombination mit oraler oder intravenöser Therapie waren sie meist niedriger.

Tab. 3: Durchschnittliche Einzeldosis je Behandlungsserie

Anwendung	Einzeldosis in mg			
	0,2—0,3	0,4—0,5	0,6—1,0	1,1—3,0
intravenös	23	52	7	9
i.v. (+ oral)	2	25	—	2
i.v. (+ lokal)	3	8	1	—
oral	—	28	43	—
oral (+ lokal)	—	4	2	—
lokal	—	1	2	1
Behandlungsserien insgesamt	28	118	55	12

In den verschiedenen Behandlungsserien wurden die Einzeldosen unterschiedlich häufig gegeben, die intravenösen Dosen ein- bis sechsmal, die oralen Einzeldosen meist nur ein- bis zweimal pro Woche. Bei lokaler und bei kombiniert lokal-allgemeiner Applikation betrug die durchschnittliche Wochendosis in der Mehrzahl 1,1—2,0 mg.

Die Dosis für eine Behandlungsserie (Tab. 4) überschritt bei intravenöser Therapie nur in Einzelfällen 5,0 mg, weil meist, wie erwähnt, nach dieser Dosis die Umstellung auf orale Therapie erfolgte. Deshalb findet sich für die Mehrzahl der Behandlungsserien mit oraler und kombiniert oral-intravenöser Anwendung eine höhere Gesamtdosis als

5,0 mg, die in 5 Behandlungsserien 30 mg überstieg. Die höchste Dosis während einer Behandlungsserie betrug 45 mg.

Tab. 4: Dosis je Behandlungsserie

Anwendung	Dosis während einer Behandlungsserie in mg						
	1,0—2,5	2,6—5,0	5,1—7,5	7,6—10,0	10,1—20,0	20,1—30,0	über 30,0
intravenös	33	54	6	2	—	—	—
oral	6	15	12	15	14	3	4
lokal	—	1	2	1	—	—	—
intravenös+oral	4	9	5	4	4	2	1
intravenös+lokal	4	2	3	2	1	—	—
oral + lokal	3	1	1	—	1	—	—
Behandlungsserien insgesamt	50	82	29	24	20	5	5

Die Gesamtdosis nach Abschluß aller Behandlungsserien eines Patienten zeigt die Tabelle 5. Mehr als zwei Drittel der Patienten erhielten demnach eine Gesamtdosis unter 10,0 mg. Bei den Patienten mit höherer Gesamtdosis handelte es sich meist um Kranke, die eine ambulante Dauertherapie erhielten. Die höchste Gesamtdosis eines Patienten betrug 166 mg. Die Dauer der einzelnen Behandlungsserien schwankte zwischen einer Woche und 9 Monaten; in der Mehrzahl betrug sie 2 bis 6 Wochen (108 Serien).

Tab. 5: Gesamtdosis je Patient nach Abschluß aller Behandlungsserien (in mg)

	unter 2,5	2,6—5,0	5,1—7,5	7,6—10,0	10,1—20,0	20,1—30,0	über 30,0
Zahl der Patienten	25	49	21	15	28	9	5

Ergebnisse

Als objektiv gebessert wurden alle Fälle gewertet, bei denen nach Abschluß einer Behandlungsserie röntgenologisch, endoskopisch oder klinisch eine Verkleinerung von Primärtumoren oder Metastasen feststellbar war, bei Leukosen alle Fälle mit Reduktion der Leukozytenzahl und Verringerung der pathologischen Zellen im Differentialblutbild. Die Fälle mit stationärem Befund setzen sich zusammen aus Patienten, die Trenimon zur Rezidivprophylaxe bzw. zur Verhütung von Metastasierung als Nachbehandlung nach Operationen erhielten oder als Dauertherapie zur Erhaltung eines radiologischen Therapieerfolges. Unter Verschlechterung erscheinen die Behandlungsserien, nach deren Abschluß es zu einer Vergrößerung von Primärtumor oder Metastasen, zum Auftreten neuer Metastasen, bei Leukosen zur Verschlechterung des Blutbildes gekommen war. In manchen Fällen waren Vergleichsbefunde nicht sicher objektivierbar, z. B. durch Probelaparotomie diagnostizierte Tumoren, weiterhin ein Teil der durch die Hausärzte weiterbehandelten Patienten.

Tabelle 6 zeigt die Wirksamkeit der Therapie bei den verschiedenen Erkrankungen. Sowohl bei Systemkrankheiten als auch bei soliden Tumoren ergab sich in einem Teil der Fälle eine objektive Besserung. Hierbei muß man aber berücksichtigen, daß auf indizierte zusätzliche Behandlungsmaßnahmen in vielen Fällen nicht verzichtet werden konnte (Strahlenbehandlung lokaler Tumoren, Hormontherapie und anderes). Wenn diese zusätzliche „tumorspezifisch" behandelten Fälle ausgeschieden werden, so bleiben 14 Behandlungsserien, in denen allein nach Trenimon eine objektivierbare Besserung der Tumorbefunde festzustellen war. In 16

weiteren Serien blieben die Befunde stationär. Demnach waren zwei Drittel der objektivierbaren Besserung nach kombinierten Behandlungen eingetreten, wobei die Trenimon-Wirkung nicht sicher beurteilbar blieb. Die 14 durch Trenimon induzierten Befundbesserungen betrafen etwa zur Hälfte Systemkrankheiten und solide Tumoren.

Tab. 6: Die Behandlungsergebnisse in den gesamten Therapieserien

Diagnosen	Zahl der Behandlungsserien	objektive Besserung (in Klammern: allein Trenimon)	Befund stationär	Verschlechterung	keine objekt. Beurteilung möglich
chron. Lymphadenose	4	3 (1)	1 (1)	—	—
akute Myelose	22	6 (1)	3 (1)	13	—
chron. Myelose	5	1	1 (1)	3	—
Polyzythämie	2	—	2 (2)	—	—
Myelom	3	—	—	3	—
maligne Retikulose	5	3 (3)	—	2	—
Lymphogranulomatose	16	4 (2)	2 (2)	5	5
Lymphosarkom	3	—	—	2	1
Retothelsarkom	4	1 (1)	1 (1)	—	2
Sarkome	7	4 (1)	—	1	2
Melanoblastom	7	1	1	4	1
Hautkarzinom	14	—	1 (1)	8	5
Ösophaguskarzinom	8	3	1	2	2
Magenkarzinom	21	4 (2)	1	9	7
Dickdarmkarzinom	13	3	—	5	5
Bronchialkarzinom	21	4	6 (4)	9	2
Struma maligna	2	—	—	2	—
Hypernephrom	4	—	—	4	—
Mammakarzinom	19	2 (1)	5	6	6
Hämangioendotheliom	2	1	—	1	—
sonstige Neoplasien	33	4 (2)	7 (4)	13	9
insgesamt	215	44 (14)	32 (16)	89	50

Die Applikationsart des Zytostatikums war ohne erkennbaren Einfluß auf den therapeutischen Erfolg. Objektive Besserungen fanden sich sowohl nach

peroraler als auch nach intravenöser Zufuhr etwa gleich oft.

Setzt man die in einer Behandlungsserie zugeführte Gesamtdosis des Zytostatikums zum Therapieerfolg in Beziehung, so ergibt sich, daß die meisten günstigen Resultate schon nach der relativ geringen Gesamdosis von 5,0 mg Trenimon eintrat (9 von 14 Fällen), während eine Steigerung der Gesamtdosis die Ergebnisse nur gering verbessern konnte.

Schließlich wurde noch nach Zusammenhängen zwischen der Anzahl der zugeführten Behandlungsserien und dem Ansprechen auf die Therapie gesucht. Dabei fanden sich erwartungsgemäß die meisten günstigen Ergebnisse (10) in den 69 ersten Behandlungsperioden, während bei 31 Wiederholungskuren noch 3 objektive Besserungen zu erzielen waren.

Tab. 7: Das Verhalten der Leukozytenzahlen unter der Trenimon-Behandlung (Leukosen nicht berücksichtigt)

Leukozytenzahlen nach Abschluß einer Behandlungsserie im Vergleich zum Ausgangswert	Zahl der Behandlungsserien
höher	40
davon während der Therapie vorübergehend tiefer	10
gleich (± 1000)	36
davon während der Therapie vorübergehend tiefer	12
niedriger	101
nach initialem Anstieg	32
über 5000	52
5000—3000	41
3000—1000	7
unter 1000	1
nicht bekannt	7

Nebenwirkungen: Die wichtigste Nebenwirkung zytostatischer Medikamente ist die Beeinträchtigung

der Hamatopoese. Stellt man die Behandlungsserien unter Ausschluß der Leukosefälle nach der Höhe der Leukozytenzahlen bei Abschluß der Therapie zusammen (Tab. 7), so fällt zunächst auf, daß nicht in allen Fällen eine Leukozytendepression erfolgte. In 40 Behandlungsserien war die Zahl der Leukozyten höher als vor Beginn der Therapie; bei 10 dieser Serien war im Verlauf der Therapie ein vorübergehender Leukozytenabfall festzustellen gewesen, der bei Abschluß der Behandlungsserie wieder behoben war. Gegenüber dem Ausgangswert unveränderte Leukozytenzahlen (± 1000) fanden sich in 36 Behandlungsserien; 12 davon wiesen im Verlauf vorübergehend niedrigere Werte auf. Bei 101 Behandlungsserien wurde ein Leukozytenabfall um mehr als 1000 Zellen beobachtet. 32 dieser Serien zeigten einen kurzdauernden Leukozytenanstieg zwischen dem 1. und 6. Tag nach Therapiebeginn, der dann meist von einem kontinuierlichen Abfall gefolgt war. Die wirkliche Zahl der Behandlungsserien mit einem derartigen initialen Leukozytenanstieg kann höher angenommen werden, denn nur in einem Teil der Fälle wurden schon in den ersten Tagen der zytostatischen Medikation die Leukozyten regelmäßig kontrolliert. In 25 Serien kam es während der ersten Wochen nach dem Absetzen von Trenimon zu einem Leukozytenabfall, der jedoch im allgemeinen im Verlauf einiger Wochen wieder ausgeglichen war. In Tab. 7 sind weiterhin für die Behandlungsserien mit Leukozytenverminderung die absoluten Leukozytenzahlen nach Abschluß der Trenimon-Kur eingetragen. In 52 von 101 Serien waren die Leukozytenwerte höher als 5000, in 41 Serien zwischen 5000 und 3000, in 7 Serien zwischen 3000 und 1000. In einem Fall trat eine Aplasie mit peripheren Leukozytenwerten unter 1000 auf.

Prüft man die Abhängigkeit der Leukozytenzahlen von der in einer Behandlungsserie verabreichten Dosis, so zeigt sich der größte Anteil von Behandlungsserien mit Leukozytenabfall in der Gruppe mit einer Gesamtdosis zwischen 2,6 und 5,0 mg, nämlich in 40 von 66 Serien. In einem Fall kam es nach 3,5 mg Trenimon bei einer Patientin mit Magenkarzinom ohne vorausgegangene Zeichen der Hämatopoeseschädigung zu einem Leukozytenabfall auf 550 Zellen bei einem Ausgangswert von 12 000; das Sternalpunktat ergab eine weitgehende Aplasie vor allem der Myelopoese. Bei höheren Gesamtmengen von Trenimon war der Anteil leukopenischer Reaktionen nicht größer, was sich damit erklären läßt, daß diese Fälle eine Auswahl mit relativ geringer Empfindlichkeit der Hämatopoese gegenüber Trenimon darstellen. Bei Kranken mit frühzeitig auftretenden Leukozytendepressionen wurde die zytostatische Medikation schon bald abgeschlossen.

Untersucht man die Leukozytenwerte in Abhängigkeit von vorher angewendeten zytotoxischen Maßnahmen, so zeigt sich, daß die Zahl der Fälle mit Leukozytenverminderung unter der Trenimon-Behandlung bei vorausgegangener radiologischer oder zytostatischer Therapie nicht größer ist als bei unvorbehandelten Patienten.

Wie oben erwähnt, wurde in mehr als der Hälfte der Behandlungsserien neben Trenimon eine zusätzliche Therapie mit Einwirkungsmöglichkeiten auf das Knochenmark angewendet. Wenn gleichzeitig mit Trenimon eine lokale Röntgenbestrahlung oder in Einzelfällen ein weiteres Zytostatikum appliziert wurden, so traten Leukozytensenkungen häufiger auf als bei alleiniger Trenimon-Medikation (Tab. 8). Auf der anderen Seite ließ sich durch eine gleichzeitige Anwendung von Glukokortikoiden die Häufigkeit oder das Ausmaß der Leukozytensenkung unter der zytostatischen Therapie nicht sicher beeinflussen.

Eine deutliche Beziehung zwischen der Wirkung von Trenimon auf die Grundkrankheit und der auf das Knochenmark ließ sich nicht feststellen. Zu einer Leukozytenverminderung kam es in 18 von 34 Fällen mit objektiver Besserung und in 41 von 73 mit Verschlechterung der Tumorbefunde.

Tab. 8: Der Einfluß einer gleichzeitigen zusätzlichen Therapie (Tumorherdbestrahlung, anderes Zytostatikum, Glukokortikoide) auf die Leukozytenzahlen unter der Trenimon-Therapie

gleichzeitige zusätzliche Therapie	Zahl der Behandlungsserien	Leukozyten nach Abschluß einer Behandlungsserie im Vergleich zum Ausgangswert					
		höher	gleich	tiefer			
				über 5000	5000—3000	3000—1000	unt. 1000
Bestrahlung oder andere Zytostatika	61	10	8	17	23	2	—
Kortikoide	27	6	8	8	4	—	1
Bestrahlung oder andere Zytostatika + Kortikoide	22	7	4	6	2	3	—
keine	74	17	16	21	12	2	—

Trenimon schädigte die Erythro- und Thrombopoese weit weniger als die Leukopoese. Zwar wurde in einem Teil der Fälle ein leichter Rückgang der Erythrozytenzahlen beobachtet, jedoch normalisierten sich die Werte nach kurzer Zeit spontan oder waren durch Bluttransfusionen auszugleichen. In früheren Untersuchungen fanden wir (51, 52) eine Verkürzung der intravasalen Lebenszeit der Erythrozyten während der zytostatischen Therapie als Ausdruck ihrer beschleunigten Alterung. Eine hämorrhagische Diathese wegen Thrombopenie trat in 2 Fällen nach Trenimon-Therapie auf. In den übrigen Behandlungsserien fielen zwar die Thrombozyten zum Teil deutlich ab, doch machte dieser Befund nur in den beiden Fällen mit Blutungsneigung das Absetzen des Zytostatikums erforderlich.

8 Patienten bekamen nach intravenöser oder oraler Applikation von Trenimon Erbrechen oder Übelkeit, als deren Ursache das Zytostatikum angenommen werden konnte. Diese Beschwerden zwangen jedoch in keinem Fall zum Absetzen des Präparates.

Eine Patientin gab nach intrapleuraler Injektion starke Schmerzen im Brustraum an. Bei einer anderen Patientin traten nach intraperitonealer Injektion von 0.2 mg Trenimon starke allergische Reaktionen mit Fieber und Dermatitis auf. Die Patientin hatte 1 Jahr vorher 0,5 mg Trenimon intrapleural erhalten. In den letzten 5 Monaten vor der intraperitonealen Injektion war eine orale Therapie mit 20 mg bei guter Verträglichkeit vorausgegangen.

Thrombosen entstanden bei 6 Patienten nach intravenöser Injektion des Präparates. In 3 Fällen entwickelten sich daraus schlecht heilende Nekrosen. Diese Komplikation droht vor allem bei erschwerten Injektionsbedingungen, wobei die Ausdehnung der Nekrosen über größere Gefäßstrecken auf eine Einwirkung der Substanz auf die Gefäßwand bei ungenügendem Abstrom hinweist.

Schlußfolgerungen

Da es sich bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten meist um fortgeschrittene Fälle bösartiger Erkrankungen handelte, waren Therapieergebnisse nur bedingt zu erwarten. Demgemäß blieb ein großer Teil durch die Behandlung unbeeinflußt. Jedoch ist es in etwa 20% der Fälle gelungen, eine objektive Besserung zu erzielen, für die sich allerdings in der Mehrzahl der Einfluß zusätzlicher Maßnahmen (Röntgenbestrahlung, in Einzelfällen andere Zytostatika, Hormone) nicht sicher ausschließen ließ. Soweit die Besserung eindeutig auf die Wirkung von Trenimon zurückgeführt werden konnte, zeigten sich bei Systemkrankheiten bessere, vor allem länger anhaltende Erfolge als

bei soliden Tumoren; bei der geringen Zahl dieser Fälle konnte im übrigen keine sichere Beziehung zwischen der Art der Erkrankung und der Wirksamkeit von Trenimon gefunden werden. Die Empfindlichkeit scheint nach den hier beobachteten Patienten von der histologischen Struktur unabhängig zu sein. Auch in der Literatur sind für Systemkrankheiten bessere Erfolge beschrieben als für solide Tumoren (2, 9, 20, 22, 27, 32, 33, 35, 36).

Die Fälle mit nur vorübergehender objektiver Besserung deuten auf eine Resistenzentwicklung gegenüber dem Zytostatikum hin. Für eine derartige Erschöpfung, wie sie bereits mehrfach (22, 23, 27, 36, 37, 45) berichtet wurde, spricht auch die geringere Zahl von günstigen Therapieergebnissen bei späteren Behandlungsserien verglichen mit der ersten Serie. Wenn sich eine Resistenz gegen Trenimon entwickelt hat, so können andere Zytostatika noch wirksam sein; wie ungekehrt auch bei vorausgegangener erfolgloser anderer zytostatischer Therapie noch Erfolge durch Trenimon zu erzielen waren. Zum Erreichen einer objektiven Besserung waren meist nur niedrige Dosen unter 5 mg pro Kur notwendig. Eine höhere Gesamtdosis ergab im allgemeinen keine Verbesserung der Wirkung.

Nach den hier gefundenen Ergebnissen war eine Wirksamkeit von Trenimon bei intravenöser und bei oraler Anwendung festzustellen. Die Zahl der lokal behandelten Patienten reicht zu einer sicheren Beurteilung nicht aus; jedoch besteht der Eindruck, daß der Rückgang von karzinomatösen Pleuraergüssen und von Aszites in einigen Fällen nicht allein auf symptomatische Maßnahmen, sondern auch auf die Trenimon-Instillation zurückzuführen war.

Die Grenze der therapeutischen Anwendung von Trenimon ist bestimmt durch die Verträglichkeit von seiten des hämatopoetischen Systems, besonders der Granulopoese. Intravenöse und orale Anwendung können das Knochenmark schädigen. Da die Toleranz gegenüber Trenimon individuell sehr verschieden ist, bedürfen die Leukozytenwerte vor allem zu Beginn der Behandlung einer sorgfältigen Überwachung. Dann kann bei vorsichtiger Dosierung die Therapie bis zu einer beginnenden Leukozytendepression ausgedehnt werden. Es ist aber zu beachten, daß auch 1—2 Wochen nach Absetzen des Zytostatikums noch eine Verringerung der Leukozytenwerte auftreten kann. Die Schädigung der Hämatopoese ist im allgemeinen innerhalb einiger Wochen reversibel. In einigen Fällen normalisierten sich die Leukozytenzahlen nach vorübergehender Erniedrigung trotz Fortführung der Trenimon-Behandlung auch ohne zusätzliche Medikation. Nach unseren Beobachtungen kann offenbar die Wirkung von Trenimon auf das Knochenmark nicht als Maß für die Wirksamkeit gegenüber der Grundkrankheit gewertet werden.

Eine zusätzliche zytostatische Therapie wirkt ungünstig auf die Toleranz gegenüber Trenimon. Unter den sonstigen Nebenwirkungen verdient die Neigung zu ausgedehnten Nekrosen bei Injektion in schlecht durchströmte Venenabschnitte eine besondere Beachtung.

Zusammenfassung

152 Fälle mit malignen Erkrankungen wurden in 1—3maligen (insgesamt 215) Behandlungsperioden mit dem Zytostatikum Trenimon behandelt und katamnestisch verfolgt. Neben hämatologischen Systemerkrankungen hat es sich in der Mehrzahl

(105 Fälle) um Patienten mit meist fortgeschrittenen soliden Tumoren gehandelt. Das Medikament wurde intravenös, peroral oder lokal zugeführt, wobei die durchschnittliche Einzeldosis bei intravenöser Applikation meist 0,2—0,5 mg, bei oraler Gabe 0,4—1,0 mg betrug. Die Gesamtdosis für eine Behandlungsperiode lag bei rein intravenöser Zufuhr meist unter 5 mg, während sie bei oraler oder kombinierter Therapie in der Regel höher war und in einigen Fällen 20 mg überschritt. Eine Behandlungsperiode umfaßte meist 2—6 Wochen. Insgesamt erhielten 1/3 der Patienten mehr als 10 mg Trenimon (maximal 166 mg).

In den 215 Behandlungsperioden ließen sich 44 objektivierbare Befundbesserungen erzielen. In weiteren 32 Serien blieben die Befunde stationär, während 89mal eine Progredienz nicht aufgehalten wurde. In 50 Behandlungsserien war eine sichere Beurteilung mangels objektivierbarer Vergleichsbefunde nicht möglich. Wenn man berücksichtigt, daß in vielen Fällen auf indizierte zusätzliche Behandlungsmaßnahmen nicht verzichtet werden konnte, so blieben 14 Serien mit objektiven Befundbesserungen und 16 Serien mit stationären Befunden bei alleiniger Trenimon-Behandlung. Die Applikationsweise schien ohne Einfluß auf den therapeutischen Erfolg zu sein. Bei Wiederholungskuren waren die Resultate ungünstiger als in den ersten Behandlungsperioden.

Die Leukozytenzahlen lagen nach Beendigung einer Therapieserie nur 8mal unter 3000, während geringere Leukozytensenkungen häufig vorkamen. Zusätzliche zytotoxische Therapie (Röntgenherdbestrahlung, selten zweites Zytostatikum) verstärkte die Tendenz zur Leukopenie, die auch durch gleich-

zeitige Glukokortikoidgaben nicht sicher beeinflußt wurde. Unter den anderen seltenen Komplikationen ist eine Neigung zu Gefäßwandnekrosen bei intravenöser Injektion in schlecht durchströmten Gefäßstrecken klinisch zu beachten.

Literatur

(1) Adelberger, L.: M.-Kurse ärztl. Fortbild. **10,** 378 (1960). — (2) Adelberger, L., und H. Wörn: Krebsarzt **17,** 51 (1962). — (3) Adelberger, L., und H. Wörn: Mitt.-Dienst Ges. Bekämpf. Krebskrkh. Nordrhein-Westf. **2,** 521 (1962). — (4) Bierbauer, U.: Fol. haemat. N. F. **5,** 143 (1961). — (5) Bierling, R.: Symposien aktueller therapeutischer Probleme **3,** 25. Enke, Stuttgart 1960. — (6) Bierling, R.: Ther.-Ber. (Bayer, Elberfeld) **32,** 252 (1960). — (7) Blum, K. U.: Krebsforschung und Krebsbekämpfung **3,** 396. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1959. — (8) Buttenberg, D., u. F. Träger: Med. Welt 1022 (1963). — (9) Chlond, H., und M. Hertl: Med. Welt 2093 (1962). — (10) Domagk, G.: Krebsarzt **13,** 2 (1958). — (11) Domagk, G.: Ärztl. Prax. **12,** 273 (1960). — (12) Domagk, G.: Symposien aktueller therapeutischer Probleme **3,** 8. Enke, Stuttgart 1960. — (13) Domagk, G.: Krebsarzt **15,** 235 (1960). — (14) Domagk, G.: Münch. med. Wschr. **102,** 857 (1960). — (15) Domagk, G.: Krebsarzt **16,** 97 (1961). — (16) Domagk, G., L. Jühling und J. Pütter: Medizinische Grundlagenforschung **2,** 552. Thieme, Stuttgart 1959. — (17) Franz G., und G. Heyn: Geburtsh. u. Frauenheilk. **22,** 25 (1962). — (18) Gauss, W.: Chem. Ber. **91,** 2216 (1958). — (19) Gerhards, E., und L. Lutzmann: Klin. Wschr. **39,** 1253 (1961). — (20) Gerhartz, H., U. Bierbauer und K. U. Blum: Symposien aktueller therapeutischer Probleme **3,** 177. Enke, Stuttgart 1960. — (21) Gerlich, N.: Krebsforschung und Krebsbekämpfung **3,** 112. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1959. — (22) Gerlich, N.: Symposien aktueller therapeutischer Berichte **3,** 189. Enke, Stuttgart 1960. — (23) Gerlich, N.: Mitt.-Dienst Ges. Bekämpf. Krebskrh. Nordrhein-Westf. **2,** H. 2 (1960). — (24) Henning, N., und S. Witte: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **66,** 810 (1960). — (25) Henning, N., und S. Witte: Med. Klin. **58,** 668 (1963). — (26) Holzer, H.: Dtsch. med. J. **12,** 312 (1961). — (27) Kleibel, F.: Med. Welt 2282 (1962). — (28) Knaus, H. H.: Wien. klin. Wschr. **73,** 561 (1961). — (29) Knaus, H. H.: Med. Klin. **56,** 392 (1961). — (30) Kratzsch, E.: Symposien aktueller therapeutischer Probleme **3,** 207. Enke, Stuttgart 1960. — (31) Langnickel, D.: Med. Welt 1015 (1963). — (32) Linke, A.: Dtsch. med. Wschr. **85,** 1928 (1960). — (33) Linke, A., und B. Freudenberger: Symposien aktueller therapeutischer Berichte **3,** 38. Enke, Stuttgart 1960. — (34) Liss, E., und G. Palme: Naturwiss. **50,** 672 (1963). — (35) Meythaler, F., und K. Weiler: Symposien aktueller therapeutischer Probleme **3,** 135. Enke, Stuttgart 1960. — (36) Meythaler, F., G. Heilmann und K. Weiler: Landarzt **38,** 1129 (1962). — (37) Osten, W.: Ther. Gegenw. **101,** 221 (1962). — (38) Pütter, J.: Arzneimittelforsch. **10,** 8 (1960). — (39) Pütter, J.: Symposien aktueller therapeutischer Probleme **3,** 18. Enke, Stuttgart 1960. — (40) Pütter, J.: Ther. Ber. (Bayer, Elberfeld) **32,** 255 (1960). — (41) Pütter, J.: Krebsforschung und Krebsbekämpfung **4,** 118. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1961. — (42) Ritter, L.: Symposien aktueller therapeutischer Probleme **3,** 150. Enke, Stuttgart 1960. — (43) Spiessl, B.: Symposien aktueller therapeutischer Probleme **3,** 210. Enke, Stuttgart 1960. —

(44) Stich, W.: Münchn. med. Wschr. **102**, 2630 (1960). — (45) Stötter, G.: Wien. med. Wschr. **111**, 539 (1961). — (46) Tischendorf, W., und G. Meyer-Hofmann: Dtsch. med. Wschr. **86**, 1592 (1961). — (47) Wheeler, G. P.: Canc. Res. **22**, 651 (1962). — (48) Witte, S.: Symposien aktueller therapeutischer Probleme **3**, 165. Enke, Stuttgart 1960. — (49) Witte, S.: Dtsch. med. Wschr. **86**, 1334 (1961). — (50) Witte, S., K. Th. Schricker und. W. Maurer: Münchn. med. Wschr. **102**, 1251 (1960). — (51) Witte, S., und F. Wolf: Wien. Z. inn. Med. **42**, H. 7 (1961). — (52) Wolf, F., S. Witte und G. Kleyensteiber: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **66**, 1041 (1960). — (53) Wolf, H. J., und N. Gerlich: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **65**, 206 (1959). — (54) Wolf, H. J., und N. Gerlich: Krebsforschung und Krebsbekämpfung **3**, 110. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1959.

Copyright by F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart. — Der Verlag behält sich alle Rechte, besonders die des Nachdruckes, der Vervielfältigung und der Übersetzung, vor.

D 141-615/16774

Lebenslauf

Am 16. Mai 1937 wurde ich, Hanns Riegg, als Sohn des Arztes Dr. med. Hellmut Riegg und seiner Ehefrau Elsbeth, geb. Moeßner, zu Augsburg geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Bamberg und Augsburg trat ich 1947 in das humanistische Gymnasium bei St. Anna zu Augsburg ein. 1956 bestand ich dort die Reifeprüfung.

Im Wintersemester 1956/57 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im März 1959 ab. Während der klinischen Semester war ich an den Universitäten in München, Innsbruck, München und zuletzt in Erlangen immatrikuliert. Hier bestand ich im Juli 1962 die ärztliche Prüfung.

Von August 1962 bis Juni 1963 war ich an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen (Direktor Prof. Dr. N. Henning) als Medizinalassistent tätig.